

UNIVERSITE DE PARIS V
FACULTE DE MEDECINE — NECKER - ENFANTS-MALADES

ANNÉE 1970

1971

THÈSE

N°

7

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis ARNOLD

Ancien Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 31 Décembre 1938, à Neuilly-sur-Seine (92)

Présentée et soutenue publiquement le

1971

Purpuras fulminans méningococciques

Intérêt de l'Héparine

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE PARIS V
FACULTE DE MEDECINE — NECKER - ENFANTS-MALADES

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis ARNOLD

Ancien Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 31 Décembre 1938, à Neuilly-sur-Seine (92)

Présentée et soutenue publiquement le

197

Purpuras fulminans méningococciques

Intérêt de l'Héparine

Président : M. MOZZICONACCI, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR LOUIS BOBO

A MA GRAND-MÈRE

A MON PÈRE

LE DOCTEUR EDMOND ARNOLD

A MA MÈRE

*Qu'ils trouvent ici le témoignage de toute
mon affection.*

A MA FEMME ET A MES DEUX FILS

PHILIPPE ET OLIVIER

Avec toute ma tendresse.

A MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

A MES AMIS ET COLLÈGUES D'INTERNAT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOZZICONACCI

Professeur Agrégé

Médecin des Hôpitaux

Titulaire de la Chaire de Pédiatrie du C.H.U. Necker - Enfants-Malades

*En le remerciant d'accepter de présider
notre jury de thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES VIALATTE

Professeur Agrégé
Médecin des Hôpitaux

*Qu'il trouve ici la reconnaissance de son
filleul pour avoir su l'aider au cours de
ses études médicales.*

AU DOCTEUR CHARLAS

Chef de Clinique à l'Hôpital des Enfants-Malades

AUX DOCTEURS J. ÉMILE ET P. AMSTUTZ

A NOS MAITRES
DE L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARTIN

Médecin-Chef Honoraire de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD SUREAU

Médecin-Chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Docteur ès Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de notre respect.

MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND DE LAVEDAN DE CASAUBON

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Officier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions vivement pour l'enseignement et le soutien qu'il nous a prodigués.

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN BERROD
Médecin-Assistant de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

*En hommage pour l'amical soutien qu'il
nous a toujours témoigné.*

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS MARTIN
Médecin-Assistant de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

AUX DOCTEURS :

E. DROUHET

Chef de Service à l'Institut Pasteur

E. HÉNOCCQ

Dermatologue à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

G. LOMBARD

Ophtalmologiste à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Nous les remercions pour leur enseignement.

PLAN

INTRODUCTION	13
HISTORIQUE	14
Généralités	15
Historique de l'héparine	15
OBSERVATIONS PERSONNELLES	17
Commentaires	19
OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE	22
Commentaires	27
CLINIQUE	29
Généralités	29
Début	29
Purpura	30
Etat de choc	30
Syndrome infectieux	31
Syndrome méningé	32
Anomalies biologiques	32
Evolution	33
DIAGNOSTIC	36
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	37
PHYSIOPATHOLOGIE	38
L'insuffisance surrénale suraiguë	38
Le choc endotoxinique	39
Le choc chez l'homme	41
Le phénomène de Schwartzman	42
La coagulation intra-vasculaire	43
THÉRAPEUTIQUE	47
Choc	47
Acidose	48
Méningocoque	48
Traitement anticoagulant	49
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53

INTRODUCTION

Nous avons observé, pendant ces dernières années dans le Service du Professeur Jacques Vialatte, à l'Hôpital des Enfants-Malades, deux observations de purpura méningococcique d'allure sévère (purpura fulminans), d'évolution favorable sous l'effet d'un traitement associant l'héparine au traitement habituel antibiotique, hormonal et de réanimation.

A ce propos, nous avons repris, d'après ces observations et celles de la littérature, une étude clinique et biologique de ces formes particulièrement graves de méningococcies et étudié les bases scientifiques justifiant l'héparinothérapie, ainsi que les résultats obtenus par cette thérapeutique depuis 1959 (Little).

HISTORIQUE

Le terme de purpura fulminans (P.F.) fut introduit par Guelliot, en 1884.

Hénoch, en 1886, donna le nom de P.F. à une symptomatologie précise caractérisée par :

- la formation d'hématomes sous-cutanés à progression rapide ;
- la formation de phlyctènes au-dessus de ces hématomes ;
- l'absence d'hémorragies au niveau des muqueuses ;
- l'évolution rapidement fatale avec une autopsie négative.

Ces critères ont été complétés par l'école américaine qui définit le P.F. comme suit :

- c'est une maladie d'enfant ;
- précédée par une maladie souvent bénigne habituellement d'origine infectieuse ;
- avec formation d'hématomes sous-cutanés progressant par vagues, entraînant une anémie importante ;
- comportant des troubles de la coagulation compatibles à une thrombose intra-vasculaire vérifiée par l'examen histopathologique.

C'est dans ce sens que la littérature étrangère entend le terme de P.F. Dans ce cadre, se situent certains purpuras méningococciques (P.F.M.).

Nous cernerons ce vaste problème du P.F.M. en écartant le syndrome de Waterhouse-Friederichsen qui se traduit par l'apparition d'hémorragies des capsules surrénales aboutissant à une insuffisance surrénale aiguë, mais Friederichsen insiste bien sur la pluralité des étiologies microbiennes, ce qui ne correspond pas à l'ensemble des P.F. méningococciques.

Généralités

Les principales caractéristiques à rattacher au P.F.M. sont les suivantes :

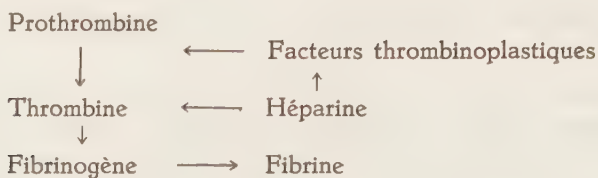
- le purpura méningococcique croît rapidement sans intervalle de latence, donnant rapidement un tableau clinique grave ;
- le purpura varie de la simple pétéchie aux larges taches ecchymotiques ;
- lors de la formation des phlyctènes, on retrouve le méningocoque dans la sérosité ;
- l'évolution ne se fait pas toujours vers la nécrose ;
- les muqueuses sont souvent atteintes ;
- la mort est de règle en moins de quarante-huit heures, due le plus souvent à un état de choc irréversible.

Historique de l'héparine

L'héparine est un mucopolysaccharide très riche en acide sulfurique très thermostable. On l'extrait industriellement du poumon de bœuf, mais elle est présente dans d'autres tissus, notamment dans le foie, d'où son nom.

La plupart des auteurs admettent qu'elle est sécrétée par les mastocytes. L'action anticoagulante de l'héparine est immédiate dès l'injection intra-veineuse, mais elle s'épuise en quatre à six heures. Cette action s'exerce avant tout sur la thrombino-formation (allongement du temps de thrombine) et à moindre degré sur la thrombinoplastino-formation (l'héparine allonge le temps de Quick, surtout semble-t-il en inhibant la proaccélérine). Dans l'un et l'autre cas, l'héparine a besoin de cofacteurs plasmatiques de nature protéique et thermolabiles.

L'héparine allonge le temps de coagulation et peut être neutralisée par la protamine.



L'utilisation de l'héparine comme anticoagulant est bien connue maintenant, mais c'est à Little que l'on doit sa première utilisation dans un purpura fulminans d'origine streptococcique. Il n'hésita pas à traiter, en 1959, une fille de quatorze ans avec succès.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation I

L... Yann, âgé de onze mois, présente brutalement, le 11 juin 1969, des vomissements et une fièvre à 40°. L'apparition d'un purpura et la constatation d'une prostration avec atteinte importante de l'état général entraînent l'hospitalisation quatorze heures plus tard.

A son arrivée, le purpura est généralisé et extensif, fait de vastes ecchymoses, de couleur rouge vineux, à contours nets, polycycliques, en carte de géographie, surtout marqué aux membres et à la face antérieure du tronc. La température est à 38°, la tension artérielle à 7 de maxima; la conscience est conservée, entrecoupée d'épisodes de torpeur; enfin, la nuque est un peu raide.

L'hémogramme montre 10 800 G.B./mm³, dont 66 % de polynucléaires neutrophiles; la vitesse de sédimentation est normale: première heure, 2 mm; deuxième heure, 4 mm.

L'étude de l'hémostase révèle une thrombopénie (96 000 plaquettes par mm³) associée à une diminution importante du taux de la proaccélérine (22 %) et du complexe proconvertine facteur Stuart (12 %); le taux de prothrombine est modérément abaissé à 76 %, le temps de Quick à 34,5 %.

Le fibrinogène est normal (3 g), ainsi que le temps de thrombine (18' pour un témoin de 17'). Il existe une acidose métabolique (pH: 7,35; R.A.: 16 mEq %; base déficit: — 11 mEq %; pCO₂: 23 mmHg). Le micro-hématocrite est à 40 %, l'ionogramme sanguin normal. Le liquide céphalo-rachidien est clair. Il contient 37 polynucléaires altérés par mm³, 0,20 g/l d'albumine, 2 mU/ml de lacticodeshydrogénase, enfin de nombreux méningocoques qui seront retrouvés également dans le sang.

Le traitement de la première journée d'hospitalisation comprend une antibiothérapie intra-veineuse (1 000 000 unités/kg de pénicilline G), la correction de l'acidose (70 milliéquivalents de sérum bicarbonaté semi-molaire intra-veineux), l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone (12,5 mg/kg par 24 heures), auxquels on associe un traitement par l'héparine à la dose de 4 mg/kg/24 h (soit 4 injections intra-veineuses de 10 mg d'héparine toutes les six heures).

La pression artérielle reste à 6 de maxima pendant les huit premières heures puis monte progressivement à 9; la mise en place d'une sonde vésicale à ballonnet ramène des urines en quantité normale. Les éléments purpuriques n'augmentent ni en nombre ni en taille; des convulsions généralisées surviennent à la quatrième heure d'hospitalisation, cédant après l'injection intraveineuse de 5 mg de diazépam; au décours, l'enfant est obnubilé mais réagit aux stimulations; l'amélioration de la conscience se précise à la quarante-huitième heure d'évolution; l'électroencéphalogramme du 20 juin montre un tracé altéré par d'importantes ondes lentes postérieures; le fond d'œil est normal. L'étude de l'hémostase au deuxième jour montre la persistance de la thrombopénie (82 000 plaquettes/mm³), une accentuation de la baisse du complexe des facteurs VII et X (2,8%), mais une remontée de la proaccélérine à 43%; le détail complet de ce bilan est précisé dans le *tableau I*. Le troisième jour, les plaquettes sont à 140 000, le sixième jour à 198 000.

Le traitement par l'héparine est arrêté au bout de vingt-quatre heures, l'antibiothérapie au bout de quinze jours. Les nécroses cutanées au niveau de certains éléments purpuriques se cicatrisent en un mois et demi. Les examens clinique et électroencéphalographique sont normaux quatre mois plus tard.

Observation II

T... Patricia, âgée de neuf ans et demi, présente brutalement dans la soirée du 28 décembre 1969, des frissons avec céphalées, rachialgies, vomissement, fièvre à 40°C. Le médecin traitant porte à 22 heures le diagnostic de grippe, ce début se situant en pleine épidémie grippale. A 2 heures du matin, apparaît un purpura rapidement extensif. Le médecin, rappelé à 9 heures du matin, fait hospitaliser l'enfant seize heures environ après le début des symptômes.

A l'arrivée, son état est extrêmement impressionnant, marqué par une pâleur intense, une cyanose des lèvres et des extrémités, surtout un purpura généralisé qui revêt les mêmes caractères que dans l'observation précédente. La conscience est conservée, la nuque est légèrement raide; il n'existe pas de splénomégalie. Le pouls radial est mal perçu, le rythme cardiaque est à 150, la tension artérielle à 6 de maxima.

Biologiquement, on note une hyperleucocytose considérable à 82 700 G.B. par mm³ avec 89% de polynucléaires neutrophiles; la vitesse de sédimentation est peu accélérée (10 mm à la première heure, 25 mm à la deuxième heure). L'étude de l'hémostase montre des taux normaux de plaquettes et de fibrinogène, mais une baisse considérable de la proaccélérine (28%) et du complexe proconvertine-facteur Stuart (11%). La prothrombine (60%) et les facteurs anti-hémophiliques sont discrètement diminués. L'examen de l'équilibre acido-basique montre une acidose métabolique importante. Le micro-hématocrite est à 33%; l'ionogramme sanguin est normal. Le liquide céphalo-

rachidien contient 64 polynucléaires altérés par mm^3 , 0,40 g/l d'albumine, de très nombreux méningocoques ; le taux de la lacticodeshydrogénase rachidienne est de 24 mU/ml.

Le traitement, entrepris d'urgence sans attendre les résultats de ces examens complémentaires, comporte, les premières vingt-quatre heures, une réanimation intensive par plasma (500 ml), sang (500 ml), albumine humaine (100 ml), hémisuccinate d'hydrocortisone (20 mg/kg par 24 h), désoxycorticostérone (10 mg); une antibiothérapie par l'ampicilline, en perfusion intra-veineuse (30 cg/kg/24 h); une correction de l'acidose (40 mEq de sérum bicarbonaté semi-molaire intra-veineux), auxquelles on associe une héparinothérapie à la dose de 5 mg/kg/24 h (soit 4 injections intra-veineuses de 25 mg toutes les six heures).

L'évolution est dominée dans les huit premières heures par le collapsus cardio-vasculaire: la pression artérielle, à 6 à l'arrivée, devient imprenable quatre heures plus tard, mais cette hypotension est rapidement réductible en vingt minutes par l'intensification de la perfusion de plasma, avec remontée de la pression artérielle à 6, reprise d'une diurèse satisfaisante et amélioration de l'état circulatoire périphérique. L'enfant reste consciente mais agitée, nécessitant l'administration de 10 mg de chlorpromazine et de 5 mg de diazépam.

L'amélioration clinique commence à se préciser vers la douzième heure d'hospitalisation et se confirme à la fin du deuxième jour avec remontée progressive de la pression artérielle à 9,5. Sur le plan biologique, on assiste à une remontée du taux de la proaccélérine à 62 % au troisième jour et à 100 % au huitième jour, le fibrinogène restant normal et les plaquettes subissant un discret abaissement au deuxième jour ($120\,000/\text{mm}^3$). Le traitement par l'héparine est poursuivi une semaine, la corticothérapie quatre jours, le traitement antibiotique quinze jours. Les nécroses développées au niveau d'un certain nombre d'ecchymoses évoluent lentement vers la cicatrisation en un mois et demi. L'enfant, revue quatre mois plus tard, présente un état neurologique, clinique et électrique normal.

Commentaires

Les deux observations que nous rapportons ici fidèlement entrent bien dans le cadre des formes sévères de purpura fulminans au cours d'une méningococcie.

Nous avons eu la chance, par une thérapeutique active, de pouvoir faire rétrocéder l'état de choc initial chez nos deux malades (en moins de huit heures, nos patients avaient retrouvé une tension artérielle convenable). Personne ne conteste que le pronostic est avant tout lié au degré du collapsus.

TABLEAU I: Observation I (L... Yann, 11 mois)
Eléments biologiques

	<i>Admission</i>	<i>2^e jour</i>	<i>3^e jour</i>	<i>6^e jour</i>
Plaquettes (mm ³)	96 000	82 000	140 000	198 000
I. Fibrinogène (g ‰) ...	3	3,75		
II. Prothrombine (%) ...	76	84		
V. Proaccéléline (%)	22	43		
VII + X (%)	12	2,8		
Quick (%)	34,5	19,5		
Howell		3'45"/2'		
Globules blancs (mm ³) ...	20 400	20 400		
Vitesse sédimentation	2-4			
pH	7,35	7,35		
Base déficit (mEq ‰)	— 11	— 4		
L.C.R. (éléments/mm ³) ..	37			38

TABLEAU II: Observation II (T... Patricia, 9 ans 1/2)
Eléments biologiques

	<i>Admission</i>	<i>2^e jour</i>	<i>3^e jour</i>	<i>6^e jour</i>
Plaquettes (mm ³)	170 000	120 000		190 000
I. Fibrinogène (g ‰) ...	3,20	5,40	3,90	5,90
II. Prothrombine (%) ...	60	75	90	80
V. Proaccéléline (%)	28	30	62	100
VII + X (%)	11	42	38	31
VIII (%)	68			
IX (%)	55			
Quick (%)	26	19	42	40
Howell	2'/1'30"	4'15"/1'30"	2'11"/1'33"	1'30"/1'30"
Globules blancs (mm ³) ...	82 700	34 200		
Vitesse sédimentation	10-25			
pH	7,22	7,45		
Base déficit (mEq ‰)	— 13	0		
L.C.R. (éléments/mm ³) ..	64		470	

L'héparinothérapie, entreprise précocement à la dose de 5 mg/kg/24 h, à raison d'une injection I.V. dans la tubulure de la perfusion toutes les six heures, semble avoir arrêté net l'extension du purpura. A noter que, dans notre première observation, la thérapeutique anticoagulante a été très brève (vingt-quatre heures), alors qu'au contraire dans notre deuxième observation nous avons prolongé l'héparinothérapie pendant huit jours pour un résultat favorable identique. Il semble que son efficacité soit liée plus à la précocité du traitement qu'à sa durée.

Ce pourquoi nous pensons que cette utilisation peu connue de l'héparine n'est pas à négliger et apporte une arme efficace à notre arsenal thérapeutique.

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

• Observation I rapportée par Mac Gehee (cas 1) [25]

Une petite fille de cinq ans, en bonne santé, est hospitalisée pour un état confusionnel, fièvre et pétéchies.

A son entrée, sa T.A. est de 7-5, le L.C.R. est clair. Deux heures après, son état est critique, sa T.A. est imprenable, son taux de prothrombine est à 48 %. On assiste à la chute des facteurs de la coagulation. Elle est traitée par perfusion, hydrocortisone, plasma et aramine. On lui administre une seule dose d'héparine I.V. de 100 mg.

Elle fait peu après un arrêt cardiaque irréductible.

L'autopsie révèle une hémorragie importante des surrénales.

L'hémoculture post-mortem révèle du méningocoque groupe C.

Age Sexe	Clinique	Hémogramme	Hémostase						Héparino- thérapie
			Plaqq.	I	II	V	VII	VIII	
F 5 ans	Choc ++	G.B. 9 000	51 000	1,68	33	10	11	24	1 seule dose d'héparine 100 mg I.V.

• Observation II rapportée par Mac Gehee (cas 5) [25]

Un garçon de sept mois est hospitalisé pour fièvre et purpura.

Dès son arrivée, sa T.A. est basse, il est comateux et cyanosé. La thérapeutique est entreprise immédiatement : ampicilline, corticothérapie et de l'héparine (10 mg I.V.).

Sa T.A. remonte à 9-3 ; le taux du fibrinogène est de 1,20 g/l. Les plaquettes à 44 000/mm³.

On découvre du méningocoque dans la sérosité d'un phlyctène cutané, ainsi qu'à l'hémoculture.

L'état est stationnaire. On poursuit l'héparinothérapie à une dose de 7 mg/4 h. Sa T.A. reste à 10.

Le malade meurt d'un arrêt cardiaque.

L'autopsie montre une hémorragie des capsules surrénales.

Age Sexe	Clinique	Hémogramme	Plaquettes	Fibrinogène	Héparino- thérapie
7 mois M	Choc initial réversible T.A. 9-3	G.B. 9 200	44 000	1,20 g/l	7 mg 6 fois par jour

• Observation III rapportée par Evans (cas 1) [13]

Un jeune homme de vingt-cinq ans est admis à l'hôpital pour nausées, vomissements, fièvre, céphalées et angine.

A son admission, sa formule montre 17 000 leucocytes avec 70 % de neutrophiles, un taux normal de plaquettes. Deux heures après son admission, apparaissent des signes méningés, un délirium et un purpura extensif. Le liquide céphalo-rachidien révèle un diplocoque intra-cellulaire gram négatif. Un traitement anti-infectieux est immédiatement entrepris par 1 million de pénicilline/heure et une seule dose de sulfoxadole. Deux heures après, l'évolution se fait vers un état de choc et une anurie, le purpura s'étend de plus en plus, on lui donne alors 150 mg d'héparine I.V., le taux de fibrinogène est de 2 g par litre. Une détresse respiratoire s'installe, nécessitant une trachéotomie avec respiration assistée.

Le malade succombe d'un arrêt cardiaque irréversible, en dépit d'un massage externe.

L'autopsie montre des suffusions hémorragiques diffuses sur la peau et les viscères. Il y a 900 cm³ de liquide dans chaque cavité pleurale. Pas de nécrose des surrénales, un œdème cérébral important. L'examen histologique révèle une multitude de thrombi dans tous les vaisseaux des organes examinés.

Age Sexe	Clinique	Hémogramme	Plaquettes	Fibrinogène	Héparino- thérapie
25 ans M	Choc +-+	G.B. 17 000	300 000	2 g/l	1 seule dose d'héparine 150 mg I.V.

• Observation IV rapportée par Evans (cas 3) [13]

Un garçon de deux mois est admis à l'hôpital avec fièvre à 40°, rhinorrhée en état d'excitation importante. Six heures après son admission, on fait le diagnostic d'otite et on le traite par une dose orale d'ampicilline. Deux heures

après, on note l'apparition d'un purpura et le prélèvement de la sérosité d'une lésion cutanée objective un diplocoque gram négatif. Un traitement est entrepris alors par la pénicilline. En raison de la progression du purpura, on lui administre 10 mg d'héparine I.V. Quatre heures après, l'évolution se fait vers un état de choc irréversible.

L'autopsie montre une hémorragie des capsules surrénales. On note également la présence de micro-thrombi dans les reins, la muqueuse de l'intestin grêle et la vessie.

<i>Age Sexe</i>	<i>Clinique</i>	<i>Plaquettes</i>	<i>Fibrinogène</i>	<i>Héparino- thérapie</i>
2 mois	Choc terminal	Taux abaissé	Inférieur à 0,50 g/l	10 mg I.V. tardivement

• Observation V rapportée par Evans (cas 4) [13]

Un jeune Caucasien de dix-sept ans est admis à l'hôpital pour nausées, vomissements et fièvre à 38°. En une heure, la fièvre grimpe à 40°6 et se développe alors un purpura extensif. Une demi-heure plus tard, on commence une thérapeutique I.V. : 2 millions de pénicilline et 150 mg d'héparine, d'autant plus que du diplocoque intra-cellulaire gram négatif est découvert sur une pétéchie cutanée. L'état général dégénère rapidement et le garçon meurt quatre heures après son admission d'un état de choc irréversible.

L'autopsie montre un purpura sévère, une hémorragie modérée des surrénales, des thromboses dans la micro-circulation, principalement des reins et des poumons. Le *Neisseria meningitidis*, type C, est retrouvé aux cultures *ante mortem*.

<i>Age Sexe</i>	<i>Clinique</i>	<i>Plaquettes</i>	<i>Fibrinogène</i>	<i>Héparino- thérapie</i>
17 ans M	Choc +	Taux abaissé	Inférieur à 0,50 g/l	1 seule dose d'héparine 150 mg I.V.

• Observation VI rapportée par Jeune (cité par Philippe) [32]

L'enfant Jean-Paul G..., âgé de dix ans, est hospitalisé. Quelques heures après, on note l'apparition d'une température à 39° accompagnée de vomissements, d'une raideur de la nuque et d'un purpura pétéchial, puis nécrotique. A l'arrivée, les signes méningés sont pratiquement nuls, mais se précisent en vingt-quatre heures. Le L.C.R. est stérile, mais l'hémoculture isole un

méningocoque du groupe B. Le taux de prothrombine est de 28 %, on note un abaissement des facteurs II, V, VII, X et des plaquettes à 100 000/mm³. Le taux de fibrinogène reste normal. L'enfant est traité classiquement par les antibiotiques, la corticothérapie et par l'héparine, un traitement de sept jours aux doses de 5 mg/kg/24 h. Le bilan de coagulation se normalise et l'évolution générale se fait sans incidents particuliers.

Age Sexe	Clinique	Hémo- gramme	Hémostase						Héparino- thérapie
10 ans M	Signes méningés	G.B. 16 000	Plaq. 100 000	I 2,5	II ↘	V ↘	VII ↘	VIII ↘	5 mg/kg par 24 h pendant 7 j

• Observation VII rapportée par Abildgaard (1967) [1]

Un enfant noir de deux ans et demi, en bonne santé, présente soudain fièvre et agitation, puis vomissement et, à son entrée dans le service, il est dans le coma. Sa tension artérielle est imprenable et il répond uniquement aux stimulations physiques douloureuses. Ses extrémités sont froides. Il est en mydriase et développe à ce moment un purpura extensif. Le laboratoire confirme le diagnostic de méningococcie (groupe B). On entreprend immédiatement un traitement anti-choc et anti-infectieux, ainsi que de l'héparine à la dose de 6 mg/kg/24 h environ cinq heures après son admission. Deux heures après, l'enfant récupère une T.A. de 9-5. Il est alerte et parle. L'héparinothérapie est alors arrêtée, les facteurs de la coagulation se normalisent. La diurèse est normale.

Deux lésions cutanées nécrotiques profondes persistent, elles se cicatrisent d'elles-mêmes en quelques jours. L'enfant quitte l'hôpital vingt-deux jours après son admission sans aucune séquelle.

Age Sexe	Clinique	Hémogramme	Hémostase						Héparino- thérapie
2 ans 1/2 M	Choc T.A. = 0	G.B. 27 600	Plaq. 45 000	I 0,92	II 3 %	V 1 %	VII	VIII 25 %	6 mg/kg par 24 h pend. 24 h

• Observation VIII rapportée par De Coninck [9]

L'enfant D... Yvonne, âgée de douze ans, est admise dans le service de pédiatrie, la nuit du dimanche 28 janvier 1968, à 2 heures du matin. Elle n'a jamais eu d'affections graves dans le passé et a sept frères et sœurs en bonne santé.

Dans l'anamnèse, elle a présenté trois semaines auparavant une angine traitée par pentrexyl, suivie d'une affection considérée comme grippale.

Le samedi 27 janvier, elle paraît guérie. Le même jour, à midi, elle commence à vomir. Dans l'après-midi, la température monte à 40°, les vomissements deviennent plus fréquents. A 11 heures du soir, la maman remarque l'apparition de quelques points roses sur la peau du visage et des quatre membres (comme une rougeole, dit-elle). Une heure après, l'enfant entre en coma et on constate que presque toute la surface cutanée, en dehors du tronc, est le siège de taches violacées. Le médecin traitant l'adresse en urgence à la clinique, avec le diagnostic de syndrome de Waterhouse-Friederichsen.

A son admission, elle montre les signes d'un coma profond et ne réagit à aucune excitation extérieure. Tout le corps, mais surtout le visage et les quatre membres présentent un rash hémorragique confluent, il existe une conjonctivite, de petites ecchymoses bulbaires, des pétéchies sur la langue et sur le palais. Le pouls est à 180, la pression sanguine est de 78-55, la température à 40°. Il n'y a pas de signes physiologiques d'irritation méningée.

Les examens de laboratoire montrent une leucocytose à 19 500 (N 75 %). La ponction lombaire donne un liquide trouble avec 9 500 éléments, une élévation de l'albumine, mais la culture est négative. Par contre, l'hémoculture et le frottis de la gorge sont positifs pour le *Neisseria meningitidis*; les tests de coagulation révèlent une coagulation intra-vasculaire massive.

Le traitement antibiotique et hormonal est entrepris, auquel on adjoint une dose d'héparine voisine de 4 mg/kg/24 h. Malheureusement, si le problème vital ne se pose pas cette fois, la malade a de nombreuses séquelles gangréneuses et on doit faire appel à la chirurgie plastique, en particulier pour un traitement restaurateur d'une grave mutilation de la face.

Age Sexe	Clinique	Hémogramme	Hémostase				Héparino- thérapie	
12 ans F	Coma T° 40°	G.B. 19 500	Plaq. 120 000	I 1,47	V 15	VII 20	VIII 20	# 4 mg/kg par 24 h

• Observations IX et X rapportées par Celermajer [7]

Il rapporte deux cas de P.F.M., l'un chez une fille de six ans, l'autre chez un garçon de sept ans avec un état de choc chez ce dernier, traités par l'héparine à la dose de 6 mg/kg/24 h, avec succès semble-t-il, mais nous en ignorons l'histoire clinique.

Age et sexe		Clinique	Héparinothérapie
7 ans	M	Choc	6 mg/kg/24 h
6 ans	F		pendant 24 h

• Observation XI rapportée par Tönz [39]

Un garçon de deux ans est hospitalisé pour température et pétéchies. Son état général se détériore rapidement. Il tombe dans le coma. Le diagnostic de méningite aiguë est porté. Il est immédiatement traité par 8 000 000 de pénicilline par vingt-quatre heures et par 50 mg de prednisolone, quatre heures après, on note l'apparition d'un purpura extensif, le taux des plaquettes tombe à 28 000 ; on débute alors l'héparinothérapie aux doses de 110 mg/24 h pendant soixante heures. La tension artérielle est maintenue à 7-3. Six heures après le début du traitement anticoagulant, le purpura commence à régresser.

Les suites sont sans histoire et l'enfant est rendu à sa famille après quatre semaines d'hospitalisation.

Age Sexe	Clinique	Hémogramme		Hémostase				Héparino- thérapie
2 ans M	Coma	G.B. 1 700	Plaq. 28 000	II ↘	V ↘	VII ↘	IX ↘	durant 60 h 110 mg/24 h

Commentaires

Les observations que nous rapportons ont toutes deux points communs :

a) LA MÊME ÉTIOLOGIE, le méningocoque a été retrouvé, soit à l'hémoculture, soit dans le liquide céphalo-rachidien, le plus souvent dans la sérosité des bulles cutanées. Il s'agit fréquemment d'un méningocoque de type B ou C.

b) L'HÉPARINOTHÉRAPIE pratiquée en plus de la thérapeutique classique.

Les cinq premiers cas d'évolution défavorable se caractérisent par l'apparition rapide d'un état de choc au-dessus de toute thérapeutique.

On comprend très bien que, dans ces cas d'allure sévère, l'héparinothérapie, qu'elle soit tardive comme dans le cas de notre observation IV, ou précoce (à dose filée ou unique), offre peu d'intérêt.

Dans les autres cas où l'on a pu maintenir un bon équilibre cardio-vasculaire, soit parce que le choc était absent, soit par une

réanimation et hormonothérapie appropriées et efficaces, le rôle de l'héparinothérapie semble avoir été décisif. On a vu s'arrêter l'extension du purpura en quelques heures, ce qui laisse présager les mêmes effets au niveau des muqueuses et des viscères. Le maintien de la thérapeutique anticoagulante pendant une durée moyenne de soixante-seize heures semble donc assurer une protection :

a) *Cutanée*, évitant des nécroses souvent mutilantes, de chirurgie difficile.

b) *Muqueuse*, diminuant hématurie, hématurie et mélæna.

c) *Viscérale* et *glandulaire*, en particulier au niveau des surrénales (syndrome de Waterhouse-Friederichsen) qui semblent particulièrement sensibles (*target organ*).

De nombreux autres cas de purpura fulminans ont été décrits, en particulier d'origine streptococcique ou post-varicelle ; il semble que le processus de coagulation intra-vasculaire calque celui que nous venons de décrire. L'héparinothérapie a également été utilisée avec les mêmes résultats.

CLINIQUE

Généralités

Le méningocoque a été découvert par Weichselbaum, en 1877. Il a l'aspect d'un diplocoque en grain de café, intra-cellulaire, gram négatif. Sa fragilité est grande, il est sensible au froid et à la lumière, c'est dire les précautions à prendre lors de sa recherche. Il pousse classiquement sur gélose-ascite, le germe est très sensible aux sulfamides et antibiotiques, sauf à la streptomycine [31 *bis*].

La fréquence des purpuras fulminans en rapport à l'ensemble des infections à méningocoques est faible. Les statistiques divergent assez puisqu'elles indiquent un pourcentage variant de 0,3 à 3 % [24].

L'âge de prédilection semble se situer autour de cinq ans, l'adulte n'est pas exempt pour autant et de nombreux cas ont été rapportés lors d'épidémies [42]; le sexe ne semble pas avoir d'influence.

Il existe une prédominance nette des cas de purpura fulminans en hiver et au printemps [24].

Début

L'installation d'une méningococcie fulminante est toujours caractérisée par la rapidité avec laquelle se constitue un tableau alarmant. C'est en quelques heures qu'un sujet bien portant ou présentant depuis moins de vingt-quatre heures un syndrome infectieux d'allure grippale (fièvre, céphalées, myalgies) devient un moribond.

Très vite, la gravité de la maladie se dégage plus d'impressions générales que de signes quantifiables ; l'état de choc se confirme rapidement et les lésions hémorragiques cutanées s'étendent.

Purpura

Les lésions nécrotiques et hémorragiques, généralement importantes, prédominent toujours sur la peau et revêtent des aspects différents. Les éléments d'allure pétéchiale, morphologiquement bien différents de ceux d'un purpura thrombopénique, apparaissent précocement et, d'heure en heure, on en constate de nouveaux. Ils siègent en n'importe quel point du corps. L'existence d'un halo cyanotique peut leur conférer un aspect différent des pétéchies observées dans des infections méningococciques sans signes de choc. Les taches ecchymotiques siègent plus volontiers aux membres, leur taille est de l'ordre de 1 à 2 cm de diamètre, mais elles sont parfois beaucoup plus étendues. Dans les cas les plus graves, les lésions cutanées hémorragiques réalisent aux extrémités des membres de vastes plages aux contours géographiques. Entre elles existent des marbrures, faites de zones cutanées livides et cyanotiques, permanentes ou variables. Sur le nez, aux pommettes, on peut également voir apparaître très vite sur un fond de cyanose intense des lésions ne s'effaçant pas à la pression et ayant un aspect hémorragique et nécrotique. De telles lésions ne sont d'ailleurs pas spécifiques des méningococcies, elles peuvent s'observer au cours de tout choc infectieux grave. Certaines lésions purpuriques bulleuses ont été considérées comme un herpès hémorragique. Les lésions des muqueuses, plus rares, peuvent intéresser la face interne des joues ou les conjonctives. Aux lésions hémorragiques de la peau et des muqueuses peuvent s'associer dès les premières heures des mœlénas, des épistaxis ou des hématuries.

Etat de choc

L'état de choc n'est pas seulement caractérisé par la chute tensionnelle, mais par un ensemble de symptômes : affaiblissement

du pouls, cyanose, refroidissement des extrémités, chute de la diurèse. Le malade est très pâle, a les extrémités froides, moites, parfois douloureuses, il peut aussi accuser des céphalées très vives, même en l'absence de méningites décelables. L'existence d'une cyanose, même discrète, des extrémités, nous paraît dans le contexte le meilleur témoin de la réalité d'un choc. Cette cyanose peut être impressionnante, siégeant au nez, aux lèvres, aux extrémités, que celles-ci soient marbrées ou envahies par une cyanose en gant ou en bas qui estompe les contours des éléments cutanés hémorragiques. Friederichsen insiste à juste titre sur la variabilité dans le temps de cette cyanose. Le rythme cardiaque est accéléré. Les pouls périphériques sont généralement mal frappés, ils peuvent même disparaître. La tension artérielle humérale est abaissée au-dessous de 80 mmHg, elle est souvent imprenable. Un pincement important de la différentielle, même si la maxima dépasse 100 mmHg, a également la signification d'une mauvaise hémodynamique. Le foie est habituellement, avant tout traitement, indolore et de volume normal : de même, les veines jugulaires ne sont pas turgescents. La polypnée est le propre des formes les plus graves.

La chute de la diurèse horaire, en dessous de 15 ou même de 10 ml, est également un témoin du choc ; dans certains cas, l'anurie est complète. Inversement, la reprise d'une diurèse normale est un élément favorable. La persistance de l'anurie, une fois l'état de choc levé, atteste une néphropathie de choc. La conscience est conservée. Généralement lucide, le malade est anxieux, angoissé ; si le choc persiste, il est habituel d'observer des épisodes d'agitation psycho-motrice, parfois entrecoupés de périodes de prostration. L'installation rapide d'un coma est par contre rare, à moins que n'existe une méningite purulente associée.

Syndrome Infectieux

Il s'efface derrière le purpura et les troubles hémodynamiques ; la fièvre en est un reflet infidèle puisque l'état de choc peut être contemporain d'une chute thermique et qu'une hyperthermie n'a

pas toujours une signification infectieuse. Des myalgies parfois intenses peuvent exister. Il est habituel de constater une légère splénomégalie.

L'hyperleucocytose est soit modérée (de 10 000 à 15 000/mm³), soit absente, soit considérable (de 50 000 à 100 000). Il y a augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles et, dans les grandes hyperleucocytoses, présence d'éléments granuleux jeunes (métamyélocytes et myélocytes). Les formes les plus graves ne sont peut-être pas celles qui ont la plus forte leucocytose. La vitesse de sédimentation peut être accélérée ou normale ; l'absence de modification a été interprétée comme un critère de gravité.

L'hémoculture est généralement positive lorsqu'elle est faite avant toute antibiothérapie ; le prélèvement de gorge est moins fidèle.

Syndrome méningé

Il peut manquer cliniquement ou se limiter à une légère raideur de la nuque, à un signe de Kernig discret.

Le liquide céphalo-rachidien peut être clair ou purulent ; la réaction cellulaire initiale est souvent modérée, hyperlymphocytaire ou à prédominance lymphocytaire, associée à une discrète albuminorachie sans baisse de la glycorachie.

L'étude bactériologique du liquide céphalo-rachidien, quel qu'en soit l'aspect, permet souvent de mettre en évidence le méningocoque soit à l'examen direct, soit à la culture.

Anomalies biologiques

L'hématocrite et l'équilibre hydro-électrolytique restent dans les limites de la normale, caractère négatif important dans un état de choc. L'équilibre acido-basique, comme dans tout état de choc, est modifié dans le sens d'une acidose métabolique que l'hyperventilation pulmonaire ne suffit pas toujours à compenser. La mesure des taux sanguins d'acide lactique et pyruvique a montré

leur élévation modérée, l'importance et la durée de l'acidose ont certainement une signification pronostique. Une acidose gazeuse peut s'y associer au stade terminal. L'urée sanguine s'élève très rapidement. L'élimination uréique urinaire, lorsque persiste une diurèse, est généralement basse, malgré un catabolisme accru. Les modifications de la crase sanguine concernent les plaquettes, le fibrinogène et les facteurs plasmatiques de coagulation (II, V, VII, VIII, X).

De telles anomalies manquent toujours dans les autres formes de méningococcies, même si elles comportent des éléments pétéchiaux et à l'inverse, s'observent dans les chocs autres que méningococciques, même sans lésions purpuriques. Leur existence est certainement un reflet du choc. Leur signification pose encore des problèmes. Les considérer comme l'expression d'une coagulation intra-vasculaire (coagulopathie de consommation) est une hypothèse intéressante, encore qu'elle n'explique pas la chute du facteur VII et que les composantes n'en soient pas constamment retrouvées ; peut-être a-t-on le droit de rapprocher la chute des facteurs synthétisés par le foie (II, VII, X) de l'élévation du taux des transaminases et de parler de manifestations hépatiques du choc.

Evolution

Sans traitement, l'évolution de ces méningococcies serait rapidement fatale. Mais l'antibiothérapie agit très vite et de façon remarquable sur l'état infectieux méningococcique, qu'il comporte ou non une participation méningée ; dans ces conditions, le pronostic est essentiellement lié à l'état de choc et donc, dans une large mesure, à la rapidité avec laquelle celui-ci a pu être reconnu et traité.

1) Vers un état de choc irréversible

Cette éventualité est presque la règle lorsque l'état de choc est sévère. La mort peut survenir en quelques heures ou n'intervenir qu'au deuxième ou troisième jour. La cyanose fait place peu à peu à des lésions cutanées à la fois hémorragiques et nécrotiques.

Les téguments des extrémités, parsemés de plaques noirâtres qui peuvent atteindre les coudes, les genoux, ou même la racine des cuisses, ont l'aspect de « lividités *ante mortem* ».

Une grande polypnée ou tachycardie, une hyperthermie (ou une hypothermie) annoncent généralement la mort.

2) Favorable

L'état de choc peut rétrocéder s'il est initialement moins grave ou s'il est traité d'extrême urgence ; il disparaît alors en quelques heures ; sa persistance au-delà de vingt-quatre heures rend sa guérison très problématique.

Dans les cas les plus favorables, l'évolution se fait sans complications vers une guérison rapide ; l'état circulatoire se normalise, la diurèse se rétablit rapidement et, très vite, le traitement de choc peut être réduit, puis abandonné, tandis que l'antibiothérapie est évidemment poursuivie. Il n'est pas rare, avant que ne se normalise le liquide céphalo-rachidien, que l'albuminorachie et la réaction cellulaire augmentent, que les polynucléaires plus ou moins altérés, remplacent une réaction lymphocytaire initiale.

3) Complications

Les thérapeutiques actuelles du choc augmentent leur fréquence, car elles leur permettent d'apparaître chez des malades qui, jadis, mouraient rapidement. De plus, on a discuté le rôle favorisant de certaines d'entre elles (corticoïdes, noradrénaline).

a) L'ŒDÈME AIGU PULMONAIRE ET LA DÉFAILLANCE CARDIAQUE AIGUE sont liés à une surcharge liquidienne, souvent modeste mais trop rapide, cela surtout lorsque le malade est sous vasoconstricteurs. La turgescence des veines jugulaires, l'apparition d'un gros foie douloureux en sont les premiers témoins.

b) L'INSUFFISANCE RÉNALE PEUT REVÊTIR PLUSIEURS ASPECTS :

1° *Simple néphropathie fonctionnelle*, traduite par une élévation de l'urée sanguine avec conservation d'une élimination uréique urinaire relativement élevée.

2° *Insuffisance rénale aiguë dite à diurèse conservée*, dans laquelle la reprise rapide de la diurèse est suivie d'une polyurie avec concentration uréique urinaire basse ; l'élévation de l'urée sanguine reste modérée et l'évolution est généralement favorable.

3° *Insuffisance rénale aiguë anurique*, dans laquelle le rétablissement d'une condition circulatoire satisfaisante n'est pas suivie d'une reprise de la diurèse. Comme dans toute anurie, les rares urines recueillies ont une concentration uréique urinaire basse, le taux d'urée sanguine monte de jour en jour, alors qu'il existe une tendance à l'acidose métabolique, à l'hyperkaliémie, à l'hypotonie plasmatique. Une telle insuffisance rénale aiguë évoluera, sauf accident intercurrent, vers une guérison sans séquelles, après une période anurique plus ou moins longue au cours de laquelle une épuration extra-rénale peut être nécessaire. Il s'agit, sur le plan anatomo-physiologique, d'une néphropathie tubulo-interstitielle.

4° *Nécrose corticale* : 3 cas constatés à l'autopsie de malades morts rapidement ont été rapportés par Margaretten et Mc Adams [28].

c) **HÉMORRAGIES DIGESTIVES** : La possibilité d'ulcérations digestives, à l'origine desquelles on doit discuter plus le rôle du choc en lui-même que celui de la corticothérapie, explique quelques cas d'hémorragies digestives massives souvent mortelles.

d) **NÉCROSES CUTANÉES** : Des lésions étendues peuvent être longues à cicatriser et obliger à pratiquer des greffes. Weiner, dès 1950, a pu réunir dans la littérature 12 observations de nécrose des extrémités ayant conduit à l'amputation d'un ou plusieurs doigts ou orteils. Coninck apporte également un document très démonstratif [9].

e) **LÉSIONS ÉPICARDO-PÉRICARDIQUES** : De signification identique à celle des lésions cutanées, elles sont souvent constatées à l'autopsie de ces malades et rendent certainement compte de troubles diffus de la repolarisation constatée à l'électrocardiogramme. Ont-elles leur part dans une éventuelle défaillance cardiaque ?

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de méningococcie fulminante implique l'affirmation à la fois de l'infection méningococcique et du choc.

Une cyanose des ongles, une chute de tension artérielle et de la diurèse sont les témoins les plus sûrs, encore que parfois discrets, du choc.

L'infection à méningocoques peut être d'affirmation difficile. La seule certitude est bactériologique, mais il faut savoir que l'aspect morphologique du germe n'offre pas la sécurité d'une culture obtenue à partir du sang, du liquide céphalo-rachidien ou d'un élément cutané. Certains germes, en particulier les *Moraxella* (*Mima polymorpha*), peuvent en effet poser un diagnostic bactériologique difficile. La mise en évidence du germe dans un prélèvement de gorge fait chez un malade ou dans son entourage, revêt une très forte valeur de présomption. Un contexte épidémiologique est un argument important.

En l'absence de certitude bactériologique, on peut considérer que la conjonction chez de tels malades d'un liquide céphalo-rachidien contenant des polynucléaires altérés et de signes cutanés, a une très grande valeur (tout purpura, au cours d'une méningite suppurée, évoque *a priori* le méningocoque). On ne peut cependant pas, dans de tels cas, incriminer avec une certitude absolue le méningocoque, car des septicémies avec méningite, lésions cutanées purpuriques et état de choc ont été décrites au cours d'infections dues à d'autres germes (staphylocoques, streptocoques, bacille de Pfeiffer, pyocyanique, *Mima polymorpha*). L'association d'une réaction cellulaire mixte ou lymphocytaire dans le liquide céphalo-rachidien et de plaques ecchymotiques des extrémités, sans purpura disséminé, n'est pas spécifique, encore que suggestive.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les données qui ressortent de nombreux documents anatomiques concernant les formes mortelles de méningococcies avec choc ont en commun l'existence de lésions congestives, nécrotiques et hémorragiques. Dans un certain nombre de cas, on a observé des thromboses des capillaires et des veinules, avec présence de dépôts fibrineux, objectivés par fluorescence, et cela pratiquement dans tous les territoires de l'organisme.

Les lésions sont multiples : outre les lésions cutanées, il existe généralement une congestion diffuse, parsemée souvent d'éléments nécrotiques, voire d'ulcérations du tube digestif (estomac et duodénum en particulier). Le foie, le poumon, la rate, le cerveau, le myocarde et le péricarde sont congestifs. Les lésions surrénaliennes ont été largement soulignées : hémorragie uni ou bilatérale, qui distend la capsule mais en respecte la partie la plus périphérique [22]. Dans d'autres cas, on note une dégénérescence pycnotique des cellules de la fasciculée groupées en cordons que séparent des amas d'hématies. Ces lésions surrénaliennes, macro ou microscopiques, ne sont toutefois pas constantes. Les lésions rénales sont surtout ischémiques, mais nous avons signalé l'existence de néphrites tubulo-interstitielles ; rappelons également que des nécroses corticales ont été décrites.

Aucune de ces lésions n'est spécifique. Elles peuvent se rencontrer dans tous les chocs infectieux et également dans d'autres circonstances.

PHYSIOPATHOLOGIE

Elle soulève des problèmes d'inégales difficultés et laisse place à de nombreuses incertitudes ou ignorances quant aux faits et à leur interprétation.

L'insuffisance surrénale suraiguë

La constatation à l'autopsie de malades morts de méningococcie fulminante, d'une nécrose hémorragique des glandes surrénales, fit penser que cette lésion expliquait le collapsus. Cette interprétation, qui parut confirmée par l'impression favorable recueillie après traitement par les corticoïdes, est en réalité inexacte.

Les arguments qui plaident contre la théorie de l'insuffisance surrénalienne aiguë sont de quatre ordres :

1) L'insuffisance de la nécrose hémorragique des surrénales

Certes, on constate très souvent, en son absence, des lésions histologiques des deux glandes, mais en admettant même leur constance, comment comprendre alors que, chez les malades qui guérissent après avoir présenté un tableau de choc, il n'y ait pas toujours une insuffisance surrénalienne résiduelle, sinon chronique, du moins relativement durable ?

2) Le mode d'installation des troubles circulatoires

Les observations faites après surrénalectomie bilatérale montrent, en effet, l'apparition toujours retardée de l'hypotension. Le mode d'installation des troubles dans les hémorragies surrénales

compliquant certains traitements par les anticoagulants est également différent de ce qui est observé dans le choc méningococcique.

3) Les différences cliniques et biologiques entre les deux syndromes

Il n'y a pas d'analogie entre cette forme de choc infectieux qu'est le choc méningococcique et le collapsus hypovolémique d'une poussée aiguë d'insuffisance surrénalienne. Ajoutons qu'on a pu observer dans quelques cas une augmentation du taux des hormones corticoïdes circulantes.

4) La qualité de la réponse de la maladie au traitement cortisonique

En effet, qu'elle soit positive ou négative, cette réponse n'est pas celle qu'on observe lorsqu'on traite une maladie d'Addison en poussée aiguë.

Bref, ce n'est pas une insuffisance surrénalienne aiguë qui peut rendre compte des signes de choc observés dans les méningococcies fulminantes, non plus d'ailleurs que dans les autres chocs infectieux, avec ou sans syndrome de Waterhouse-Friederichsen. L'expliquerait-elle qu'il lui faudrait encore apporter la raison de cette brutale et d'ailleurs remarquable lésion surrénalienne ; en réalité, il faut considérer celle-ci comme un fait concomitant du choc, mais sans liaison de cause à effet, ni même semble-t-il de corrélation constante.

Le choc endotoxinique

Un tableau très comparable à celui que présentent les malades ayant un choc méningococcique peut être obtenu expérimentalement par injection d'endotoxine méningococcique [16].

L'injection intra-veineuse d'une dose unique suffisante d'endotoxine méningococcique entraîne régulièrement un état de choc

aussi bien chez le chien que chez d'autres mammifères utilisés au laboratoire. Des résultats analogues sont obtenus avec d'autres endotoxines, et c'est une fraction liposaccharidique commune à ces endotoxines qui en est responsable. La non-spécificité des réponses à l'injection d'une endotoxine quelconque — que ne contredit pas l'observation clinique des chocs infectieux — autorise ainsi à tenir compte, à propos du choc méningococcique, de tous les éléments recueillis par les auteurs qui ont étudié le choc endotoxinique expérimental. Ceci cependant ne veut pas dire qu'il soit possible de transposer à l'homme des résultats acquis chez l'animal, ne serait-ce qu'en raison des différences notées dans les diverses espèces animales étudiées.

Données expérimentales

On observe chez le chien une défaillance circulatoire, une fièvre élevée (qui peut être suivie d'hypothermie), une leucopénie (à laquelle succède rapidement une hyperleucocytose), une hyperglycémie suivie d'une hypoglycémie, une élévation de l'acide lactique, des lésions pétéchiiales de nombreux organes.

Un point important est qu'aucune des données, même le plus récemment recueillies, ne peut être considérée comme un argument pour faire de cette défaillance circulatoire la conséquence d'une insuffisance cardiaque primitive ou d'une spoliation sanguine, si bien que les phénomènes hémodynamiques du choc apparaissent avant tout comme liés à des modifications portant sur le système vasculaire périphérique. Initialement donc, la diminution du débit systolique du ventricule gauche est secondaire à un mauvais remplissage des cavités cardiaques et la diminution du retour veineux n'est pas liée à une diminution de la masse sanguine, mais à sa séquestration dans des « réservoirs veineux ».

Il est probable qu'il existe une petite diminution du volume plasmatique, mais ce n'est qu'un facteur adjuvant, encore que non négligeable en pratique. De même, les conditions métaboliques du myocarde sont très vite altérées et son fonctionnement peut de ce fait être perturbé, ce qui peut aggraver la condition circulatoire.

L'emploi d'agents pharmacodynamiques dans l'expérimentation sur le choc endotoxinique apporte des éléments intéressants. Certains ont un effet protecteur vis-à-vis de l'injection intra-veineuse endotoxinique : la cortisone protège le chien contre l'effet léthal d'une dose forte unique d'endotoxine et réduit la mortalité chez la souris. Il en est de même chez le chien de l'acide epsilon aminocaproïque et des agents bloquant le système adrénérique ou, de façon générale, baissant le tonus vasculaire.

A l'opposé, on constate un effet aggravant de l'épinéphrine donnée avant l'endotoxine. Cependant, une fois le choc installé, les drogues vasopressives peuvent avoir un effet bénéfique, ce qu'Udhoji et ses collaborateurs ont constaté chez le chien avec le métaraminol, spécialement lorsqu'il est associé aux corticoïdes. Ajoutons que l'oxygène hyperbare n'a pas eu, chez le chien, d'effet protecteur à l'égard de choc endotoxinique.

Le système nerveux végétatif et les hormones correspondantes (catécholamines) ont certainement un rôle dans la genèse du choc infectieux, comme l'a montré Reilly. On peut schématiquement opposer les auteurs qui estiment que le choc s'accompagne d'une réponse insuffisante du système neuro-végétatif et ceux qui, au contraire, incriminent une réponse excessive et inadaptée.

Le choc chez l'homme

Certains états de choc infectieux et même certaines méningococcies fulminantes ont pu être l'objet d'études hémodynamiques. On a pu décrire une vasoconstriction initiale suivie d'une vasodilatation en s'appuyant sur des constatations faites sur le rein, les extrémités et également sur la résistance totale périphérique. La constatation d'une pression veineuse centrale basse est donnée comme un argument en faveur d'une diminution primitive du retour veineux. Duff et collaborateurs cependant, dans les chocs infectieux, trouvent une hypovolémie et une pression veineuse centrale élevée ; on a vu que Levin et Painter disent aussi avoir constaté une augmentation de la pression veineuse centrale et en tirent un argument pour faire jouer, à une défaillance primitive

du myocarde, un rôle plus grand que celui des modifications intéressant le système vasculaire périphérique. Hopkins et collaborateurs, quant à eux, disent que leurs résultats ne sont pas homogènes.

Le phénomène de Schwartzman

L'injection successive, dans des délais convenables, de deux doses d'endotoxine méningococcique (ou autre) entraîne des manifestations qu'on ne peut obtenir avec les deux mêmes doses additionnées et injectées en une seule fois. La réaction généralisée, ou phénomène de Sanarelli-Schwartzman, est ici la plus intéressante.

Elle se caractérise par l'apparition concomitante d'un choc et de lésions histologiques diffuses chez un sujet auquel on a injecté à vingt-quatre heures d'intervalle deux petites doses d'endotoxine. Les lésions histologiques (nécrose histologique) siègent à la peau, au tube digestif, à la rate, au foie, au rein, aux surrénales. Deux points doivent être soulignés :

a) Le phénomène de Schwartzman n'est pas obtenu constamment, mais c'est avec l'ENDOTOXINE MÉNINGOCOCCIQUE que le pourcentage de succès est le plus élevé et c'est le lapin qui, de tous les animaux de laboratoire, est le plus réceptif.

b) Les lésions histologiques ont, en fonction de l'espèce animale, des sièges de prédilection : le REIN chez le lapin, la SURRÉNALE et le REIN chez d'autres animaux.

Le mécanisme actuellement invoqué de la nécrose hémorragique est une coagulation intra-vasculaire, qui induit une thrombose avec des lésions hémorragiques secondaires. Plusieurs arguments militent en faveur de cette hypothèse : la mise en évidence par fluorescence de fibrine dans les petits vaisseaux, la disparition des facteurs consommés pendant la coagulation, la possibilité de prévenir le phénomène de Schwartzman par l'injection préalable d'héparine ou de dérivés dicoumariques. Le facteur précis qui déclenche la coagulation intra-vasculaire demeure hypothétique : la libération envisagée d'un facteur plaquettaire, ce que suggère la thrombo-

pénie concomitante, se heurte au fait que, chez un animal rendu thrombopénique par injection de sérum antiplaquettaire, on parvient toujours à obtenir un phénomène de Schwartzman. On invoque la possibilité de la libération, sous l'influence de l'endotoxine, d'un facteur tissulaire encore non démontré.

Certains protocoles expérimentaux apportent des faits intéressants quant à la prévention ou la potentialisation du phénomène de Schwartzman.

Sa prévention est possible par stimulation progressive du système réticulo-endothélial à l'aide de doses quotidiennes d'endotoxine, ou encore en créant une granulopénie (moutarde azotée). Par ailleurs, une sympathectomie rénale empêche la nécrose corticale, lésion la plus caractéristique du phénomène de Schwartzman.

Sa potentialisation est obtenue par l'acide epsilon aminocaproïque, dont on sait qu'il inhibe la fibrinolyse, fait qu'on peut rapprocher de la fréquence avec laquelle on obtient un phénomène de Schwartzman chez le lapin, chez lequel l'injection d'endotoxine n'entraîne pas d'activation du système fibrinolytique. Une seule injection d'endotoxine peut être suivie d'un phénomène de Schwartzman chez l'animal recevant des corticoïdes ou chez la gestante, ou encore chez l'animal dont le système réticulo-endothélial a été bloqué par le thorotrast [23].

La coagulation intra-vasculaire

La C.I.V. est une coagulation anormale du sang circulant qui provoque des obstructions dans les capillaires. Elle résulte le plus souvent d'une accumulation de fibrine provenant de la transformation du fibrinogène sous l'action de la thrombine. (Cette transformation incluant l'agglutination des plaquettes et des hématies, et l'adhérence des blancs.) Cette accumulation de fibrine a été visualisée sur les parois endothéliales des vaisseaux grâce au microscope électronique.

Il existe, dans le sang circulant normal, une coagulation dynamique et continue en équilibre avec un système anticoagulant (postulat d'Hardaway) [16]. Le fibrinogène se transforme en

fibrine qui est à son tour remaniée par la fibrinolysine et le système réticulo-endothélial.

La vitesse d'action de transformation dépend de la concentration en thrombine. La vitesse de dissolution dépend de la concentration de la fibrinolysine, de l'intégrité du système réticulo-endothélial. Si la fibrine n'est pas détruite, il y a un déséquilibre pathologique et son accumulation entraîne une C.I.V.

Expérimentation

Il existe deux façons de provoquer ce déséquilibre qui donne le même résultat, à savoir une coagulation intra-vasculaire.

a) INJECTION DE THROMBINE qui donne une transformation active du fibrinogène en fibrine. On peut agir aussi en inhibant la fibrinolysine, ce qui accentue la transformation du fibrinogène en fibrine.

b) ACTION SUR LE SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL de manière à l'épuiser, afin de minimiser, voire annihiler sa réponse par injection antigénique répétée.

L'expérimentation faite sur les chiens par injections de thrombine a permis de constater des signes généraux des modifications de la crase sanguine et des lésions histologiques.

1° On obtient très rapidement un état de choc avec un effondrement de la tension artérielle suivie soit d'une mort par irréversibilité du choc, soit un retour à un état normal après une heure, puis une mort dans les vingt-quatre heures suivantes : avec hyperpression dans les artères pulmonaires et les veines portes (hyperpression due à des thromboses pulmonaires et hépatiques vérifiées à l'autopsie), chute de la tension artérielle et hypotension à l'intérieur des cavités du cœur droit occasionnant le court-circuitage du cœur. Au cours de ces vingt-quatre heures précédant la mort, on assiste à une hyperventilation, à une augmentation du temps de saignement, à un péristaltisme accru.

2° On note une chute des principaux éléments de la coagulation : taux de prothrombine très abaissé, fibrinogène inférieur à 2 g/l,

plaquettes inférieures à 100 000 mm^3 . Ces modifications s'accompagnent d'apparition dans le sang circulant, d'héparine endogène et d'un taux de fibrinolyse supérieur à la normale (Hardaway) [16].

3° Les constatations histologiques montrent surtout des signes de nécrose hémorragique de la muqueuse gastro-intestinale, avec embols des capillaires et des petits vaisseaux, fait de plaquettes, fibrine, globules rouges hémolysés du foie, des reins et du pancréas.

Une héparinisation préventive peut empêcher totalement cette coagulation intra-vasculaire. On évite ainsi :

- une vasoconstriction des artérioles due à une élévation du taux des catécholamines, avec une hypotension artérielle spontanée pour éviter la mise hors circuit du cœur ;
- et une ouverture des shunts artério-veineux, dont 80 % sont fermés, due à la libération d'histamine par les cellules en anoxie. Cela aboutirait à un ralentissement du flux sanguin avec accumulation d'acide lactique (pH passant de 7,3 à 6,9), ce qui rend le sang très hypercoagulable.

Le choc peut être à l'origine de la C.I.V. ou en être la conséquence. Lors de l'injection de l'endotoxine comme dans le choc septique, il y a agglutination immédiate des plaquettes qui englobent sélectivement les endotoxines et constituent des agrégats qui forment les embols plaquettaires, donnant au niveau des petits capillaires une obstruction qu'intensifie le spasme vasculaire.

En résumé

L'injection d'une dose léthale d'endotoxine bactérienne provoque initialement une stagnation sanguine périphérique, conséquence directe des troubles vasomoteurs qui apparaissent les premiers. Il n'existe, à ce stade, aucun trouble de la perméabilité capillaire. Ceux-ci sont secondaires à la libération massive d'amines pressives (adrénaline et noradrénaline) et de médiateurs chimiques (histamine et 5-hydroxytryptamine notamment). Dès lors, survient une fuite plasmatique importante et des troubles marqués de la microcirculation : autoaggrégation des hématies, précipitation du fibrinogène avec formation de microthrombi. L'anoxie relative

entraîne une acidose localisée, la libération d'enzymes protéolytiques et une baisse du calcium sanguin. La coagulation intravasculaire aggrave les lésions capillaires par consommation des divers facteurs de l'hémostase.

En somme, malgré une diffusion vasculaire rapide, les lésions vasculaires du choc endotoxinique, ainsi que les troubles de la coagulation, sont tardifs. Leur apparition marque le début du stade d'irréversibilité de ce véritable cercle vicieux pathologique.

Ces études expérimentales mettent en évidence l'importance que revêtent les capillaires qui constituent la partie essentielle de ce que l'on dénomme microcirculation. Elles montrent qu'il s'agit d'un ensemble dans lequel existe un équilibre entre contenant et contenu (érythrocytes, leucocytes, thrombocytes). Cet équilibre disparaît dès qu'un de ces éléments est perturbé.

Il en résulte une altération pariétale et une thrombose hémorragique, suivie de nécrose. Cette conception donne une certaine uniformité à l'aspect pathologique de ces modifications dont la gravité dépend à la fois de la diffusion du processus et de sa localisation à certains viscères nobles.

THERAPEUTIQUE

A l'heure actuelle, nous pensons qu'il y a lieu de combattre de toute urgence :

- le choc ;
- le méningocoque, même si on doit compromettre une justification bactériologique ;
- la coagulation intra-vasculaire.

Choc

Le choc infectieux est avant tout, dans l'état actuel des choses, un problème hémodynamique. Les aspects cellulaires métaboliques, voire immunologiques, qui contiennent peut-être la clef ou la spécificité du choc infectieux, n'entrent guère encore en ligne de compte.

L'importance du choc conditionne le pronostic immédiat. On ne peut donner un cadre rigide à son traitement, car chaque malade réagit à sa façon aux drogues, de plus le degré de l'état de choc est différent. Cependant la grande majorité des auteurs s'accorde sur la nécessité de corriger l'hypovolémie due, d'une part, aux suffusions hémorragiques et d'autre part à l'ouverture des shunts artério-veineux qui double le volume du lit vasculaire ; pour cela les transfusions de sang isogroupe offrent le grand avantage de fournir également les facteurs consommés par la coagulation.

Lorsque le choc est très sévère, les vasopresseurs sont indiqués ; il semble que le métaraminol, sympathico-mimétique à action alpha

utilisé à dose filée soit le plus maniable. Les autres médications antichoc, telle la noradrénaline, ont néanmoins leur place, à condition bien sûr de surveiller l'état cardiovasculaire, le degré de congestion hépatique, l'état de réplétion des veines et les apports liquidiens qui seront déterminés en fonction de l'évolution de la situation. L'administration d'oxygène par sonde nasale ne peut être que bénéfique. La corticothérapie à dose massive : 1 g d'hémisuccinate d'hydrocortisone I.V. que l'on répète plusieurs fois pendant quelques heures, n'est plus contestée.

Acidose

Nous avons vu que la stase vasculaire, occasionnée par l'ouverture des shunts artérioveineux, la mise hors circuit du cœur due à l'hyperpression des artères pulmonaires et l'hypopression des veines pulmonaires (C.I.V. au niveau alvéolaire), favorise l'acidose qui provoque une hyperpnée compensatrice, qui s'avère au fur et à mesure insuffisante et qu'il faut corriger par du sérum bicarbonaté semi-molaire dont les doses sont fixées par la formule :

$$\frac{\text{Déficit base} \times \text{Poids de l'enfant}}{3}$$

Cette formule permet de calculer la quantité de sérum bicarbonaté semi-molaire par voie intra-veineuse lente en fonction du déficit base (méthode d'Astrup) à injecter.

Une quantité analogue sera passée dans les huit à douze heures suivantes. Puis un nouveau contrôle de l'Astrup sera pratiqué.

Pour faciliter les calculs, le déficit de base est exprimé en mEq. La solution semi-molaire, $1 \text{ cm}^3 = 1/2 \text{ mEq}$, est alors aisément quantifiable.

Méningocoque

Le traitement anti-infectieux doit être instauré simultanément au traitement antichoc, il est classique et bien codifié.

Les sulfamides, traitement classique d'association, sont ici à proscrire du fait de leur néphrotoxicité.

La médication majeure reste la pénicilline, plus utilisée sous forme d'ampicilline en perfusion intra-veineuse aux doses : 30 cg/kg/24 h.

Le chloramphénicol, du fait de son activité et de sa bonne tolérance, garde une place primordiale en prenant les précautions habituelles de surveillance pour ce dernier.

Traitement anticoagulant

L'héparinothérapie semble tout à fait indiquée pour s'opposer au mécanisme de coagulation intra-vasculaire. L'établissement précoce de ce traitement semble arrêter d'autant plus vite l'évolution du purpura. Dans nos deux observations, l'évolution du purpura a été stoppée trois heures après le début du traitement.

Les bases thérapeutiques de ce traitement sont simples : avec l'héparine, on cherche à lutter contre la formation des micro-thrombi au niveau des capillaires des différents organes habituellement touchés (surrénales, foie, rein, etc.).

Les doses employées dans nos observations et dans celles de la littérature ont été extrêmement variées : de 1 mg à 200 mg par vingt-quatre heures.

Il semble cependant que la dose optimum se situe autour de 5 mg/kg/24 h en six injections intra-veineuses ou dans la tubulure (l'héparine se dégraderait dans les bouches à perfusion) [35] avec remaniement de la posologie en fonction de l'évolution des tests biologiques qui sont les mêmes que ceux que l'on pratique au cours d'une héparinothérapie normale : temps de Howell, test de résistance à l'héparine et temps de coagulation. Abildgaard [2] insiste sur l'intérêt de ce dernier test qui doit se situer entre vingt et trente minutes (méthode en tubes).

Quant à la durée du traitement, les cas rapportés montrent qu'elle est variable : une seule injection à quinze jours de traitement continu ; les Américains ont même parlé de prendre le relais

avec un anticoagulant oral. La synthèse des observations nous fait préciser que la précocité du traitement est plus importante que sa durée.

A l'heure actuelle, nous pensons que l'héparinothérapie n'est utile que pour démarrer une guérison en stoppant l'extension du purpura ; la poursuivre plus de trois jours semble inutile, voire dangereux : elle pourrait faciliter l'hémorragie des surrénales.

Les résultats, à l'heure actuelle, sont assez décevants, mais cette thérapeutique n'est pas encore traditionnelle, peut-être que sa connaissance permettra du moins de résoudre les problèmes cutanés en évitant les nécroses profondes occasionnant amputation ou greffes ; peut-être permettra-t-elle une lutte efficace contre les hémorragies internes dont l'irréversibilité a donné un pronostic sombre au purpura fulminans.

CONCLUSIONS

La gravité des purpura fulminans méningococciques est liée au choc, à l'acidose et aux conséquences hémorragiques d'une coagulopathie de consommation.

La thérapeutique classique associe les antibiotiques, la réanimation et les glucocorticoïdes surrénaux. La preuve d'une consommation des facteurs de la coagulation est apportée par la baisse de la proaccélélerine, du nombre des plaquettes et éventuellement du fibrinogène. Cette altération de l'hémostase peut faire craindre un syndrome hémorragique secondaire avec localisations surrénales. Il semble que l'adjonction précoce d'héparine permette une évolution favorable, sans oublier qu'il existe des formes foudroyantes avec choc irréversible au-dessus de toute thérapeutique efficace. Nos observations et celles de la littérature plaident dans ce sens. La décision de l'héparinothérapie doit être prise sur l'allure fulminante de la maladie avant même les résultats de laboratoire.

Pour être efficace, elle doit en effet être précoce et à dose suffisante (5 mg/kg/24 h) dans les conditions habituelles de surveillance.

Elle n'est utile que pendant les trois premiers jours ; sa prolongation paraît discutable.

Vu, le Doyen :
FREZAL

Vu, le Président de Thèse :
MOZZICONACCI

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. ABILGAARD (C.F.), CORRIGAN (J.J.), SEELER (R.A.), SIMONE (J.V.), SCHULMAN (I.). — Meningococemia associated with intra vascular coagulation. (*Pediatrics*, 1967, **40**, 78-83.)
2. ABILDGAARD (C.F.). — Recognition and treatment of intravascular coagulation. (*J. Pediat.*, 1969, **74**, 163-176.)
3. ALLEN (D.M.). — Heparin therapy of purpura fulminans. (*Pediatrics*, 1966, **38**, 211-214.)
4. ANTLEY (R.M.), Mc MILLAN (C.W.). — Sequential coagulation studies in purpura fulminans. (*New Engl. J. Med.*, 1967, **276**, 1287-1290.)
5. BOUHASIN (J.D.). — Purpura fulminans. (*Pediatrics*, 1964, **34**, 264-270.)
6. CARBON (C.), POCIDALO (J.-J.). — Le choc endotoxinique expérimental. (*Rev. Prat.*, Paris, 1969, **19**, 3127-3135.)
7. CELERMAJER (J.M.). — Meningococcic septicemia: report of two cases treated with isoproterenol and heparin. (*Austr. Paediat. J.*, 1966, **2**, 169-173.)
8. COMBE (P.). — Un cas de guérison de P.F.M. (*Pediatric*, 1957, **12**, 2, 219-224.)
9. CONINCK (A. DE). — Syndrome de Waterhouse-Friederichsen avec gangrène généralisée des extrémités. (*Ann. Chir. Plast.*, 1969, **14**, 50-55.)
10. CRAWFORD (S.E.), RIDDLER (J.G.). — Purpura fulminans. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1959, **97**, 198-201.)

11. DUNN (H.G.). — Gangrenous purpura and its occurrence in meningococcal septicaemia. (*Arch. Dis. Child.*, 1967, **26**, 184-193.)
12. EMILE (J.), AMSTUTZ (P.). — Méningococcies fulminantes. (*In* : Progrès en pathologie infectieuse, par VIC-DUPONT, 1967, Flammarion édit., Paris, 89-108.)
13. EVANS (R.W.), GLICK (B.), KIMBALL (F.), LOBELL (M.). — Fatal intravascular consumption coagulopathy in meningococcal sepsis. (*Amer. J. Med.*, 1969, **46**, 910-918.)
14. FEIGIN (R.D.), SAN JOAQUIN (V.), MIDDELKAMP (J.N.). — Purpura fulminans associated with *Neisseria catarrhalis* septicemia and meningitis. (*Pediatrics*, 1969, **44**, 120-123.)
15. FISHBEIN (R.H.). — Purpura fulminans : an analysis of the lesion and its treatment. (*J. Pediat. Surg.*, 1969, **4**, 320-329.)
16. HARDAWAY (R.M.). — Syndromes of disseminated intravascular coagulation. (Springfield, Illinois, C.C. Thomas edit., 1966.)
17. HITZIG (W.H.). — Therapie mit Antikoagulantien in der Pädiatrie. (*Helv. Paediat. Acta*, 1964, **19**, 213-222.)
18. HJORT (P.F.), RAPAPORT (S.I.), JORGENSEN (L.). — Purpura fulminans. Report of a case successfully treated with heparin and hydrocortisone. Review of 50 cases from the literature. (*Scand. J. Haemat.*, 1964, **1**, 169-192.)
19. HOLLINGSWORTH (S.H.), MULHER. — Microangiopathic hemolytic anemia cause by P.F. (*Ann. Int. Med.*, 1968, **68**, 6, 1310-1314.)
20. INGRAM (G.I.C.). — The defibrination syndrome in : recent advances in blood coagulation. (L. POLLER, Londres, Churchill edit., 1969, 263-275.)
21. JEUNE (M.), CARRON (R.), BEAUPÈRE (A.). — Deux cas de purpura méningococcique suraigu (cliniquement du type purpura fulminans) traités par la cortisone et guéris. (*Lyon Méd.*, 1955, **193**, 155-162.)
22. LEVIN (J.), CLUFF (L.E.). — Endotoxemia and adrenal hemorrhage. A mechanism for the Waterhouse-Friderichsen syndrome. (*J. Exp. Med.*, 1965, **121**, 247-260.)
23. LINDER. — P.F. et cortisone. (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, année 107, 26 mars 1965, n° 13, 629-637.)

24. LITTLE (J.R.). — Purpura fulminans treated successfully with anti-coagulation. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1959, **169**, 36-40.)
25. MAC GEHEE (W.G.), RAPAPORT (S.I.), HJORT (P.F.). — Intra-vascular coagulation in fulminant meningococcemia. (*Ann. Intern. Med.*, 1967, **67**, 250-260.)
26. MAC KAY (D.G.). — Progress in disseminated intravascular coagulation. (*California Med.*, 1969, **111**, 186-199 et 279-290.)
27. MAC VAY (G.F.), PISCIOTTA (A.V.), JOHNSON (S.A.). — Hemostatic mechanism antithrombin III and P.F. (*Am. J. Clin. Path.*, 1962, **38**, 4, 357-366.)
28. MARGARETTEN (W.), ELTING (J.). — Experimental adrenal hemorrhage in the generalized Schwartzman reaction. (*Labo. Invest.*, 1965, **14**, 6, 687-691.)
29. MIGEON (C.J.), KENNY (F.M.), HUNG (W.), VOORHESS (M.L.), LAWRENCE (B.), RICHARDS (C.). — Study of adrenal function in children with meningitis. (*Pediatrics*, 1967, **40**, 163-183.)
30. MORSE, ROWE, HARTIGAN. — Deux cas de P.F. traité par acide Σ amino-caproïque.
31. PATTERSON (J.H.), PIERCE (R.B.), AMERSON. — Dextran therapy of P.F. (*New England J. Med.*, 1965, **273**, 14, 734-737.)
- 31 bis. PÉQUIGNOT. — Encyclopédie. (Masson, 1968.)
32. PHILIPPE (N.), MONNET (P.). — Thrombopénie et coagulation intra-vasculaire disséminée. (*Pédiatrie*, 1969, **24**, 911-926.)
33. RODRIGUEZ-ERDMANN (F.). — Bleeding due to increased intra-vascular blood coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption-coagulopathies). (*New Engl. J. Med.*, 1965, **273**, 1370-1378, 1495-1496.)
34. SCHONLEIN-HENOCH (E.). — With the symptom of P.F. treated with heparin. Sobienkopczynska, Mazm, Polakowska Hospital Zodz Poland. (*Pediat., Pol.*, 1967, **42**, 587-589.)
35. SOULIER (J.-P.). — Surveillance d'un traitement hépariné. Appréciation de la dose de protamine à injecter. (*Presse Méd.*, 1959, **67**, 2187-2188.)
36. STEKEL, LARRAIN, VILDOSOLA. — Purpura necrotica asociado a una hypofibrinogeneimia. (*Sangre*, 1965, **10**, 3, 261-268.)

37. STIEHM (E.R.), DAMROSCH (D.S.). — Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severely ill patient. (*J. Pediat.*, 1966, **68**, 457-467.)
38. STREIFF (F.), LARCAN (A.), PETERS (A.). — Le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée, coagulopathie de consommation. Syndrome de défibrination. (*Presse Méd.*, 1967, **75**, 1885-1888.)
39. TÖNZ (O.), AUFDERMAUR (F.). — Erfolgreiche Behandlung eines Waterhouse-Friderichsen Syndroms mit Heparin. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1967, **97**, 1611-1615.)
40. TRÜEB (O.), WILLI (H.), SIEBENMANN (R.), HITZIG (W.H.), FRICK (P.G.). — Purpura fulminans bei einem Neugeborenen. Ein Therapieversuch mit Antikoagulantien. (*Helv. Paediat. Acta*, 1964, **19**, 223-242.)
41. VERSTRAETE (M.). — Diagnostic et traitement de la coagulation intra-vasculaire diffuse. (*Sem. Hôp. Paris*, 1968, **44**, 636-646.)
42. VILLEY (R.), ARDAENS (M.), FELLOUSE (J.C.). — Purpura fulminans familial. (*J. Méd. Caen*, 1966, **1**, 49-54.)
43. WADDELL (W.B.), SALTZMAN (H.A.), FUSON (R.L.), HARRIS (J.). — Purpura gangrenosa treated with hyperbaric oxygenation. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1965, **191**, 971-974.)
44. WILHELM (D.J.), CHERUBIN (C.). — Hypofibrinogenemia and thrombocytopenia with meningococcemia. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1967, **113**, 494-497.)
45. WILLIAM (G.), GEHEC (M.), RAPAPORT (S.). — Intravascular coagulation in fulminans meningococcemic. (*Ann. Int. Med.*, 1967, 250-260.)
46. WINKELSTEIN (A.), SONGSTER (C.L.), CARAS (T.S.), BERMAN (H.H.), WEST (W.L.). — Fulminant meningococcemia and disseminated intravascular coagulation. (*Arch. Intern. Med.*, 1969, **124**, 55-59.)

